

公告 昭 32.7.12 出願 昭 29.6.19 特願 昭 29-12689

発 明 者	小 山 康 夫	福島県伊達郡伊達町久根妻20
同	黒 沢 秋 雄	同 所
同	東 海 林 純 一	同 所
出 願 人	野 萩 康 雄	東京都豊島区日出町3の10
代理人 弁理士	広 田 徹	

(全4頁)

コリスチン・アルデヒド・重亜硫酸塩附加体の製造法

図 面 の 略 解

第1図はコリスチン・フォルムアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体及コリスチン硫酸塩の赤外線吸収スペクトルを示し又第2図は前記附加体及コリスチン硫酸塩の紫外線吸収スペクトルを示す。

発明の詳細なる説明

本発明は有芽胞性菌より分離して得たコリスチン塩基とアルデヒドと重亜硫酸塩との附加物の製造に関するもので、その目的はコリスチンの治療剤としての欠点を補つた新しい医薬を提供するにある。

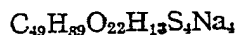
従来のコリスチン製剤はコリスチン塩酸塩、硫酸塩であるが筋肉注射の際疼痛を伴い又錠剤として服用の際苦味を感じる外胆汁により不活性化されること等が欠点とせられて居た。

本発明に於てはコリスチンのアミノ基をアルデヒド基で保護し更に重亜硫酸塩を結合せしめることによつて抗菌力を減損することなくコリスチン塩の絞上の欠点を除き得るものである。

本発明の実施に当つてはコリスチン塩基とアルデヒドとを作用せしめた後重亜硫酸塩を作用せしめるかコリスチンに重亜硫酸塩とアルデヒドとの附加化合物を作用せしめるものである。

元来コリスチンは2・4ジニトロフロロベンゼン法等による試験の結果4個の遊離アミノ基の存在が認められて居り又コリスチン塩酸塩の塩基に結合する塩酸量を高周波滴定すると4モルの塩酸が含まれてる。以上の点からコリスチンは4個の遊離アミノ基を持ち酸と結合し得るものとされている。故に我々もこれらの塩類を作る場合にコリスチン塩基1モルに対して4モルのフォルムアルデヒドを作用させた後4モルのNaHSO₃を附加させた。こゝに生ずるコリスチンフォルムアルデヒド

重亜硫酸ソーダを乾燥して一定量を秤量してカリウス法によつて硫黄の定量をすると



(理論数) S=8.95%

(実験数) S=8.80%

の結果を得た。該実験によりフォルムアルデヒド及び重亜硫酸ソーダはコリスチン塩基1モルに対して4モルを結合するものと判断して一般式は

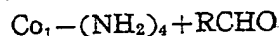


(Co₁-は遊離アミノ基を除いたコリスチン母体、Rはアルデヒドの残基を示す)

と考えたものである。コリスチンに上記の如くアルデヒド基と重亜硫酸塩を結合せしめるには(A)コリスチン塩酸塩又は硫酸塩にアルデヒドを作用させた後重亜硫酸ソーダを作用させる方法又は(B)コリスチン塩基にアルデヒドと重亜硫酸ソーダとの附加物を作用させる方法によるものである。

(A)の方法

コリスチンとアルデヒドを作用せしめるときは塩基性ポリペプチドであるコリスチンのもつアミノ基は一般のアミノ基と同様にアルデヒド類と下式の如く作用する。



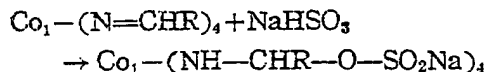
この反応によつて出来るCo₁-(N=CHR)₄は中性乃至弱アルカリ性に於て水に不溶であり、且つ安定なる化合物であるためコリスチン塩酸塩、硫酸塩の溶液にアルデヒドを加へ之をNaOH溶液で中性乃至弱アルカリ性にする時は極めて容易に得られる。

実際に当つてはコリスチンの酸塩を15~20%の濃度になる様に水に溶解したものに常温常圧にて

撈拌しつつアルデヒドを加へる、是に稀薄なる苛性ソーダ溶液(0.1n)を極めて徐々に撈拌しながら加へる。之はコリスチンアルデヒド化合物はPH7.0以上にでは水に不溶なため急激に濃厚なアルカリを添加するときは沈澱物を生じその中に未反応の物質が伴う虞がある為である。

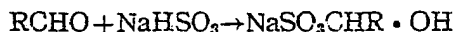
アルカリの添加が所定量に達する時はPH8.0以上となりコリスチンアルデヒド化合物は完全に沈澱物として析出する。溶液中に残存する過剰のアルデヒドは濾過により除かれる、此の沈澱は充分水洗して附着したアルデヒド及アルカリを除去する。

コリスチンアルデヒド化合物に NaHSO_3 の8乃至10%水溶液を所定量加へ撈拌しながら30~50℃に加温すると反応は進行してコリスチンアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加化合物は下式の如く生成される。

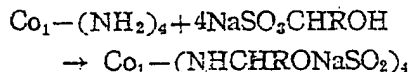


(B)の方法

所定量のアルデヒドを10~15%の重亜硫酸ソーダ溶液に20~30℃にて撈拌しつつ加へると下式の如く附加化合物が生成される。



之にコリスチン塩基の所定量を少量づつ加へながら撈拌を続ける。コリスチン塩基は水に極めて少量溶解するのみであるが重亜硫酸ソーダとアルデヒドとの附加体の溶液中には徐々に溶解する。これはコリスチン塩基が徐々に下式の如く重亜硫酸ソーダアルデヒド附加体と作用して可溶性のコリスチンアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体を生成するためと考えられる。



此の反応は40~50℃に加温すると進行が早いが高温度が高過ぎると反応は促進するがコリスチンの単位が低下する虞がある。コリスチン塩基が完全に溶解し反応が終了した後PHを調整し乾燥する。

本発明に於てはアルデヒド化合物としてアセトアルデヒド、アクロレインの如き脂肪族及びベンツアルデヒド、サリチルアルデヒドの如き芳香族のアルデヒドを使用することが出来る。

本発明に於ては重亜硫酸塩として重亜硫酸のソ

ーダ塩、カリ塩又はその他の塩が使用出来る。

本発明によつて得られるコリスチン・アルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体は一般に結晶性粉末をなし水に易溶であるが一般有機溶剤に難溶又は不溶でアセトン、エーアルには不溶で分解点(融点)はコリスチン塩基自体が245℃であるのに比し幾分高くなり下記の如くである。

分 解 点

コリスチン・フオルムアルデヒド・重亜硫酸ソーダ	290~295℃
コリスチン・アセトアルデヒド・重亜硫酸ソーダ	280~283℃
コリスチン・ベンツアルデヒド・重亜硫酸ソーダ	265~268℃

コリスチン・フオルムアルデヒド・重亜硫酸ソーダの赤外線吸収スペクトル及紫外線吸収スペクトルを図示すれば夫々第1図イ及第2図の点線に示された如くなる。又第1図ロ及第2図の実線は夫々コリスチン塩基の赤外線吸収スペクトル及紫外線吸収スペクトルを対照として示したものである。

実施例 1

コリスチン・フオルムアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体

抗菌力21000u/mgのコリスチン塩酸塩3.7gを18ccの水に溶解し、之にフオルムアルデヒド36%の水溶液の10cc及び0.1規定の苛性ソーダ約125ccを加へて白色スポンジ状の沈澱を濾取、洗滌する該沈澱を重亜硫酸ソーダ1.1g、水10ccと40℃に加温して溶解した後冷凍乾燥すれば白色粉状晶のコリスチン・フオルムアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体3.7gを得る。該粉状晶は水によく溶解しメタノール、エタノールには僅かに溶解し、アセトン、エーテルには不溶性であり毒性なく、苦味なく、筋肉注射の際疼痛を感じない胆汁と混じて沈澱を生じない、ニンヒドリン反応は陽性で290~295℃で黒変分解するものである。

実施例 2

コリスチン・アセトアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体

コリスチン塩酸塩1.0gを水5ccに溶解し、0.1規定の苛性ソーダでPH9.0に調整する。

アセトアルデヒド1.9ccと40℃に加温して生じた橙赤色スポンジ状の物質を濾取洗滌し、これを重亜硫酸ソーダ0.35g及び水3ccを加へて40~

50℃に加温溶解する。この溶液を冷凍乾燥すれば白色粉状晶のコリスチン・アセトアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体を得る。該粉状晶は、水に可溶、メタノール、アセトン、エーテル等に不溶性で280~283℃で黒変分解する。

実施例 3

コリスチン・ベンゾアルデヒド・重亜硫酸ソーダ附加体。

コリスチン塩酸塩1.0gを水5ccに溶解し0.1規定の苛性ソーダでPH9.0に調整せる溶液にベンツアルデヒド3.5ccを加えて40℃に加温して生じた沈澱を濾取し水洗する重亜硫酸ソーダ0.35g及び水3ccを加え40~50℃に加温溶解する。この溶液を冷凍乾燥すれば白色粉末のコリスチンベンツアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体0.9gを得る。該粉末は水に可溶性、有機溶媒に不溶性で265~268℃で黒変分解する。

実施例 4

コリスチンフォルムアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加

重亜硫酸ソーダ1.0gを水10ccに溶解し是にフォルムアルデヒド36%の水溶液3ccを20~30℃にて攪拌しつつ加えてフォルムアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体の水溶液を作る。此の溶液にコリスチン塩基3.5g加え30~40℃を保ちつつ攪拌を続ける、コリスチン塩基はフォルムアルデヒド重亜

硫酸ソーダ附加体と反応し水に溶解する此の溶液を冷凍乾燥すれば白色粉末状のコリスチンフォルムアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体3.5gを得る。此処に得たるものは、コリスチン塩酸塩にフォルムアルデヒド及び重亜硫酸ソーダを作用させて得たるコリスチンフォルムアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体と同一の性状を有する。

実施例 5

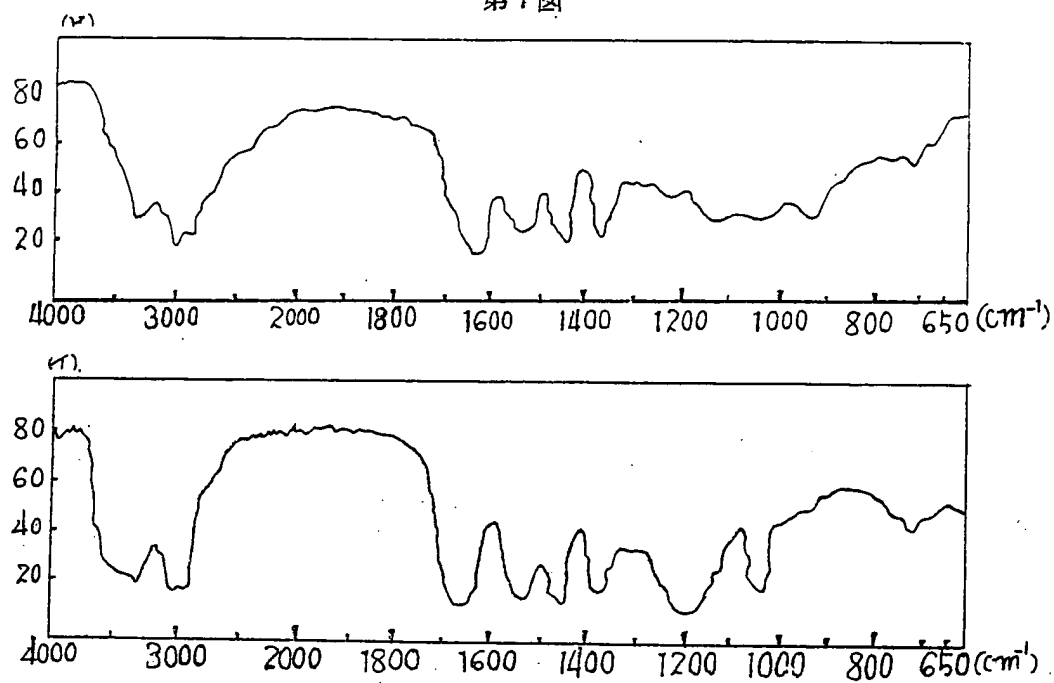
コリスチンアセトアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体

重亜硫酸ソーダ1.0gを水10ccに溶解し是にアセトアルデヒド1.5ccを加え20~30℃にて攪拌し得たるアセトアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体の水溶液にコリスチン塩基3.5gを加え30~40℃にて攪拌するコリスチン塩基は徐々に反応しコリスチンアセトアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体の水溶液を得る。是を冷凍乾燥してコリスチンアセトアルデヒド重亜硫酸ソーダ附加体の白色粉末3.7gを得る。

特許請求の範囲

本文に詳記してある如くコリスチンの酸塩にアルデヒドを作用させ次いで反応生成物に重亜硫酸塩を作用させるか又はコリスチン塩基にアルデヒドと重亜硫酸塩との附加物を反応させる事の特徴とするコリスチン・アルデヒド・重亜硫酸塩附加体の製造法。

第1圖



第2圖

